



Д.Л. Прокушева 
Д.С. Круглов 
В.В. Величко 

Оценка возможности использования микроэлементного статуса лекарственного растительного сырья в качестве дополнительного критерия доброкачественности на примере сырья «Ромашки аптечной цветки»

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Российская Федерация

✉ Прокушева Дарья Леонидовна; mak_dl@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Определение подлинности лекарственного растительного сырья и его отличий от морфологически схожих видов часто оказывается затруднительным, особенно при использовании измельченного сырья. Для анализа сложных смесей растительного происхождения целесообразно использовать дополнительные способы оценки подлинности, в частности метод иерархической кластеризации по содержанию микроэлементов в сырье.

ЦЕЛЬ. Исследовать возможность использования метода иерархической кластеризации содержания микроэлементов в сложной биологической матрице (смеси растений) на примере ромашки аптечной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для ромашки аптечной, широко применяемой в медицинской практике, известен ряд морфологически схожих совместно произрастающих видов других растений. Объектами исследования являлись цветки с цветоносами, заготовленные от растений: *Matricaria recutita* L., *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip., *Leucanthemum vulgare* Lam., *Tripleurospermum inodorum* (L.) Sch.Bip. и *Matricaria suaveolens* Buchenau и искусственно созданные смеси ромашки и примесных видов, не соответствующие требованиям фармакопейной статьи. Содержание микроэлементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10 со встроенными алгоритмами анализа данных многофакторных экспериментов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Определено содержание 56 микроэлементов в растениях и их смесях, затем с использованием методов кластерного анализа построено иерархическое дерево. Выявлено, что наиболее близкими по микроэлементному статусу являются *M. recutita* и *M. suaveolens*, что коррелирует с их таксономией. Искусственно приготовленные смеси растений занимали промежуточные кластеры между различными видами ромашки. При этом по критерию несходства все примесные виды растений и смеси с содержанием более 10% значительно отличались от кластера микроэлементного состава *M. recutita*.

ВЫВОДЫ. Показана возможность использования метода иерархической кластеризации содержания микроэлементов в биологическом объекте для анализа сложных систем, в том числе смесей растений, и выявления их различий, способных иметь диагностическое значение при контроле качества лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: ромашка аптечная; *Matricaria recutita* L.; кластерный анализ; иерархическое дерево; лекарственное растительное сырье; примеси; качество

Для цитирования: Прокушева Д.Л., Круглов Д.С., Величко В.В. Оценка возможности использования микро-элементного статуса лекарственного растительного сырья в качестве дополнительного критерия добро-качественности на примере сырья «Ромашки аптечной цветки». *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):663–672. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-639>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Darya L. Prokusheva ✉ 
Dmitriy S. Kruglov 
Victoria V. Velichko 

Assessment of the Possibility of Using the Trace Element Status of a Herbal Drug as an Additional Quality Criterion: Chamomile Flowers as a Case Study

Novosibirsk State Medical University,
52 Krasny Ave, Novosibirsk 630091, Russian Federation

✉ Darya L. Prokusheva; mak_dl@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Herbal drugs can often be difficult to identify and distinguish from morphologically similar species, especially when fractionated. For the analysis of complex mixtures of herbal origin, it is reasonable to use additional identification methods, including hierarchical clustering of herbal drugs by their trace element content.

AIM. This study aimed to assess the possibility of using hierarchical clustering by trace element content for complex biological matrices (plant mixtures), with official chamomile species as a case study.

MATERIALS AND METHODS. Multiple morphologically similar species grow together with official chamomile species that are widely used in medical practice. The study examined the flowers and peduncles of *Matricaria recutita* L., *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip., *Leucanthemum vulgare* Lam., *Tripleurospermum inodorum* (L.) Sch.Bip., and *Matricaria suaveolens* Buchenau, as well as artificial mixtures of chamomile with adulterant species (as samples non-compliant with pharmacopoeial specifications). The content of trace elements was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The statistical treatment of the results used Statistica 10 software with a built-in data analysis algorithm for multivariate experiments.

RESULTS. Having determined the content of 56 trace elements, the authors plotted a hierarchical cluster tree using cluster analysis methods. *M. recutita* and *M. suaveolens* were shown to be the closest to each other in terms of their trace element status, which correlated with their taxonomy. Artificial plant mixtures formed intermediate clusters that were observed between different chamomile species. Moreover, according to the criterion of dissimilarity, the trace element cluster of *M. recutita* significantly differed from the trace element clusters of all the adulterant species and mixtures containing more than 10% of the adulterant species.

CONCLUSIONS. This study demonstrated the possibility of using hierarchical clustering based on the content of trace elements in a biological object to analyse complex systems, including plant mixtures, and identify differences that may have discriminative value for the quality control of herbal drugs.

Keywords: chamomile; *Matricaria recutita* L.; cluster analysis; hierarchical cluster tree; herbal drug; impurities; adulterant species; quality

For citation: Prokusheva D.L., Kruglov D.S., Velichko V.V. Assessment of the possibility of using the trace element status of a herbal drug as an additional quality criterion: Chamomile Flowers as a case study. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):663–672. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-639>

Funding. Research was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакологическое действие лекарственных растительных препаратов (ЛРП) определяется сочетанием биологически активных соединений в их составе. Одним из условий воспроизводимости фармакологического эффекта при применении ЛРП является изготовление препарата из подлинного и доброкачественного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Однако в ряде случаев существует проблема идентификации производящего лекарственного растения, являющегося источником подлинного ЛРС, и его отличия от морфологически схожих видов, часто произрастающих в тех же условиях [1]. Даже подлинное ЛРС может не отвечать критерию доброкачественности вследствие повышенного содержания допустимых примесей близких видов неядовитых растений [2] и поллютантов [3].

К лекарственным растениям, для которых известен ряд морфологически схожих видов, относится ромашка аптечная (*Matricaria recutita* L.), широко применяемая как в мировой [4, 5], так и в российской медицинской практике¹ [6]. Цветки ромашки аптечной применяются как антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое средство при заболеваниях верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта [5, 7].

Цветки ромашки аптечной следует отличать от сходных по строению корзинок других растений семейства сложноцветных (*Asteraceae*), не подлежащих заготовке [4]. Согласно инструкции² по сбору и сушке соцветий ромашки аптечной основными ромашковидными растениями европейской части России являются ромашка душистая (*Matricaria suaveolens* (Pursh) Buchenau), пупавка собачья (*Anthemis cotula* L.), пупавка полевая (*Anthemis arvensis* L.), во флоре Сибири преобладают нивяник обыкновенный (*Leucanthemum vulgare* Lam.), трехреберник непачучий (*Tripleurospermum inodorum* (L.) Sch.Bip.), ромашка душистая [8] и широко культивирующийся в качестве декоративного растения пиретрум девичий (*Pyrethrum parthenium* (L.) J.G.Sm.) [9].

Эти растения обладают различным химическим составом травы, цветков, различается также состав их эфирных масел. Так, основными действующими веществами эфирного масла ромашки аптечной являются хамазулен и бисаболол [10], тогда как в видах-примесях содержатся другие компоненты: эфирное масло *M. suaveolens* содержит β-мирцен, (E)-β-фарнезен,

геранил-3-метилбутаноат, гермакрен D [10–13], *T. inodorum* – матрикариа-эфир, гермакрен D, (E)-β-фарнезен [10, 13], *L. vulgare* – сабинен, мирцен, эвдесмол, (E)-β-фарнезен [10], *P. parthenium* – камфору, (E)-хризантенилацетат [14–16].

Поскольку ЛРС часто заготавливают сборщиками без ботанического и фармакогностического образования, и на следующий этап обращения сырье уже может поступать в измельченном виде, то определение его доброкачественности становится затруднительным. Важно заметить, что сырье, содержащее примеси в недопустимом количестве, по товароведческим показателям и по количественному содержанию эфирного масла и флавоноидов, нормируемых согласно требованиям фармакопейной статьи, может соответствовать принятым нормам. Однако в связи с отличием состава действующих веществ из-за присутствия примесей может измениться фармакологическое действие ЛРП либо могут развиться нежелательные реакции при его приеме.

В фармакопейной статье ФС.2.5.0037.15³ описаны методы определения подлинности и чистоты (наличия примесей) ЛРС по морфологическим признакам, достаточным для измельченного сырья, в котором присутствуют частицы с размерами более 2 мм. Вместе с тем в настоящее время значительная доля ЛРП, изготовленных из ромашки аптечной, выпускается в фильтр-пакетах, в которых частицы размером более 2 мм отсутствуют. Поэтому для определения подлинности данной продукции использование диагностических морфологических признаков существенно затруднено.

В цветках ромашки определяют количественное содержание эфирного масла, суммы флавоноидов в пересчете на рутин и экстрактивных веществ, извлекаемых водой. Однако данные показатели в связи с содержанием суммы подобных веществ во многих видах растений не могут быть использованы в качестве эффективного и достоверного критерия качества ЛРС. Одним из возможных путей видоспецифичной диагностики ЛРС может быть получение хроматограммы эфирного масла, в котором могут быть выявлены нехарактерные компоненты [17, 18]. В этом случае требуется использование нескольких хроматографических методов анализа: высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием для фенольных компонентов ЛРС и газовой хроматографии для компонентов эфирного масла,

¹ Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

² Правила сбора и сушки лекарственных растений. Сборник инструкций. М.: Медицина; 1985.

³ ФС.2.5.0037.15 Ромашки аптечной цветки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

что существенно усложняет процесс контроля качества ЛРС.

В наших предыдущих исследованиях [19] было показано, что состав микроэлементов растений определяется в первую очередь видовой принадлежностью растения, что позволяет говорить о гомеостазе микроэлементного статуса растения и использовать его при решении задач хемосистематики [20]. Важным обстоятельством является установленная корреляция между микроэлементным статусом и компонентным составом эфирного масла, получаемого из растения [21].

При использовании иерархической кластеризации микроэлементного статуса в качестве критерия сходства используется Евклидово расстояние в N-мерном пространстве, и если это расстояние превышает изменчивость определяемых параметров по промысловой заросли (~15%), то кластеры считаются разными [22]. Применение такого подхода при анализе ЛРС «Чабреца трава» [20] показало, что сформированный кластер качественного ЛРС «Чабреца трава» значительно отличается от кластера некачественного сырья.

Микроэлементный состав растения определяется не только условиями в месте его произрастания, но и в значительной степени его геномом, поскольку микроэлементы необходимы для синтеза растением видоспецифичных соединений. Растения семейства сложноцветных в качестве запасного вещества накапливают инулин в отличие от характерного для растений других семейств крахмала [7]. Поскольку исследования по связи микроэлементного состава с таксономическим положением были выполнены

для крахмалосодержащих семейств [19–22], представляет интерес определить информативность микроэлементного состава для инулинсодержащих растений.

Цель работы – исследовать возможность использования метода иерархической кластеризации содержания микроэлементов в сложной биологической матрице (смеси растений) на примере ромашки аптечной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве **объектов исследования** были выбраны ромашка аптечная, пиретрум девичий, нивяник обыкновенный, трехреберник непахучий и ромашка душистая, собранные в окрестностях пос. Михайловский Новосибирской области (широта 55°04', долгота 83°27'). В качестве сырья заготавливали цветки с цветоносами длиной не более 3 см по правилам заготовки ЛРС «Ромашки аптечной цветки». После сбора сырье доводили до воздушно-сухого состояния. Из высушенного сырья были приготовлены смеси на основе *M. recutita* с добавлением 10 и 25% по массе сырья примесных видов, заготовленного по тем же правилам (табл. 1). Исходное сырье и полученные смеси измельчали в ротационной мельнице TSM6A (Bosch) и разделяли на фракции с помощью лабораторных сит («Экрос») с размерами ячеек 5,0 мм (верхнее сито) и 0,2 мм (нижнее сито). Фракции крупнее 5,0 мм и меньше 0,2 мм отбрасывали.

Количественное определение элементов проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре ELAN DRC-II (Perkin Elmer Inc) в соответствии с утвержденной методикой⁴.

Таблица 1. Состав приготовленных растительных смесей

Table 1. Composition of prepared herbal mixtures

Растение Plant	Смесь 1 Mixture 1	Смесь 2 Mixture 2	Смесь 3 Mixture 3	Смесь 4 Mixture 4	Смесь 5 Mixture 5	Смесь 6 Mixture 6	Смесь 7 Mixture 7	Смесь 8 Mixture 8
<i>Matricaria recutita</i> , %	90	75	90	75	90	75	90	75
<i>Leucanthemum vulgare</i> , %	10	25	–	–	–	–	–	–
<i>Tripleurospermum inodorum</i> , %	–	–	10	25	–	–	–	–
<i>Matricaria suaveolens</i> , %	–	–	–	–	10	25	–	–
<i>Pyrethrum parthenium</i> , %	–	–	–	–	–	–	10	25

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. «–» – компонент в смеси отсутствует.

Note. – The mixture does not contain the component.

⁴ НСАМ № 512-МС Определение элементного состава образцов растительного происхождения (травы, листья) атомно-эмиссионным и масс-спектральными методами анализа. М.: ФГБУ ВИМС; 2017.

Точную навеску измельченного сырья массой около 0,1–0,2 г помещали во фторопластовый вкладыш лабораторного автоклава. Дальнейший анализ проб проводили, как описано в работе [23]. Для минерализации проб использовали кислоту азотную концентрированную («Ленреактив», кат. № 011584) и кислоту фтористоводородную («Ленреактив», кат. № 200629). Контроль правильности определения проводили методом добавок.

Для построения **калибровочных графиков** использовали многоэлементные стандартные растворы ICP-MS-68-A и ICP-MS-68-B 0,01 г/л (High-Purity Standards), а также одноэлементный стандартный раствор Hg 1 г/л (High-Purity Standards). Стабильность градуировочных характеристик контролировали путем сравнения результатов определения содержания введенного внутреннего стандарта индия (^{115}In , High-Purity Standards, кат. № 100024-2-100) в каждом анализируемом образце.

Для обеспечения стабильного режима работы масс-спектрометра все измерения проводили в термостатированных условиях при $22,0 \pm 1,5$ °С. Проводили пять параллельных определений для каждого анализируемого образца, за результат принимали среднее значение.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10, имеющего встроенные алгоритмы анализа данных многофакторных экспериментов. В качестве алгоритма анализа был принят метод иерархической кластеризации⁵. Полученные экспериментальные данные были представлены в виде матрицы, столбцы которой соответствовали исследуемым растительным образцам, а в строках были полученные средние значения содержания микроэлементов в растительном объекте. Для исключения влияния на результат величины абсолютных значений количества микроэлементов была произведена нормировка данных с использованием встроенной функции стандартизации по строкам и с приведением всех преобразованных переменных к единому диапазону значений, выраженных в каждой ячейке матрицы как отношение количества микроэлемента в каждом образце к среднему значению его содержания по всем исследуемым образцам.

Построение дендрограммы. Для построения дендрограммы в качестве способа измерения дистанции между кластерами было выбрано Евклидово расстояние между точками в многомерном пространстве, а в качестве алгоритма объединения – метод Варда [24], согласно которому для оценки расстояний между кластерами используются методы дисперсионного анализа. В качестве меры подобия (целевой функции) применяют внутригрупповую сумму квадратов отклонений, которая представляет собой сумму квадратов расстояний между каждой точкой (объектом) и средней по кластеру, содержащему этот объект. На каждом этапе объединяются такие два кластера, которые приводят к минимальному увеличению целевой функции, т.е. внутригрупповой суммы квадратов отклонений. Значимость увеличения целевой функции оценивается по критерию Фишера при уровне доверительной вероятности 0,95. В качестве критериев объединения точек в кластер использовали граничное условие о том, что Евклидово расстояние между точками меньше величины ϵ [24], критическое значение приемлемости которой было принято как изменение микроэлементного состава по объекту менее 15% и которая в данном случае выполняла роль доверительного интервала для оценки значимости различий между кластерами [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления закономерностей в многофакторных данных, полученных на биологических матрицах, использование статистического аппарата оценки доверительных интервалов параметрическими многофакторными корреляционными методами мало применимо и наиболее эффективно использование методов кластерного анализа. В этом случае вводится понятие виртуального многомерного пространства, базисными ортами которого являются нормированные концентрации микроэлементов. Построенное иерархическое дерево кластеров по результатам, приведенным в *таблице 2*, представлено на *рисунке 1*.

На основании построенного иерархического дерева и принятого критерия несходства статистически значимыми являются только кластеры в виде синглетонов [25] каждого из примесных видов, собственно *M. recutita* (доверительная вероятность $p=0,95$), тогда как для кластеров,

⁵ Буреева Н.Н. Многомерный статистический анализ с использованием ППП «STATISTICA». Учебно-методический материал по программе повышения квалификации «Применение программных средств в научных исследованиях и преподавании математики и механики». Нижний Новгород; 2007.

Таблица 2. Содержание микроэлементов в растительном сырье и смесях

Table 2. Content of trace elements in individual herbal drugs and herbal drug mixtures

Элемент Element	Содержание элемента в объектах исследования, мкг/г Element content per study object, µg/g												
	<i>M. recutita</i>	<i>M. suaveolens</i>	<i>L. vulgare</i>	<i>T. inodorum</i>	<i>P. parthenium</i>	Смесь 1 Mixture 1	Смесь 2 Mixture 2	Смесь 3 Mixture 3	Смесь 4 Mixture 4	Смесь 5 Mixture 5	Смесь 6 Mixture 6	Смесь 7 Mixture 7	Смесь 8 Mixture 8
Li	0,336	0,173	0,086	0,107	0,68	0,315	0,277	0,317	0,282	0,324	0,299	0,375	0,428
Be	0,001	0,001	0,013	0,04	0,066	0,002	0,004	0,005	0,01	0,001	0,001	0,007	0,016
Na	1545,2	548,0	66,0	268,0	295,0	1350,7	1136,2	1370,3	1185,1	1397,4	1252,8	1372,9	1191,7
Mg	2687,9	3321,0	1956,0	2055,0	2026,0	2386,0	2285,8	2395,1	2308,4	2510,6	2597,3	2392,4	2301,8
Al	485,4	310,0	86,0	156,0	150,0	417,0	360,9	423,5	377,2	438,0	413,4	422,9	375,8
Si	1303,5	1411,0	545,0	1003,0	820,0	1265,4	1148,1	1312,7	1266,3	1354,7	1371,3	1293,8	1219,1
P	7344,8	8921,0	4775,0	4960,0	5415,0	7079,1	6694,1	7097,6	6740,3	7493,2	7729,3	7143,0	6853,8
K	25575,8	28368,0	27260,0	24610,0	27219,0	26254,7	26512,3	25984,5	25836,7	26367,8	26794,9	26250,6	26502,1
Ca	9455,0	6920,0	8550,0	6770,0	6756,0	9250,4	9116,3	9074,6	8676,8	9089,5	8713,9	9073,2	8673,3
Ti	32,4	24,0	6,8	11,0	11,0	26,9	23,5	27,3	24,5	28,5	27,3	27,4	24,5
V	1,33	1,04	0,64	1,17	0,19	1,37	1,25	1,42	1,40	1,41	1,36	1,32	1,13
Cr	2,39	2,61	1,8	1,99	1,96	2,34	2,25	2,36	2,30	2,42	2,45	2,35	2,29
Mn	38,0	50,0	58,0	97,0	177,0	39,0	41,9	42,8	51,4	38,2	40,0	50,6	70,9
Fe	351,9	258,0	130,0	161,0	190,0	353,7	318,0	357,1	326,4	367,5	352,5	360,2	334,2
Co	0,31	0,26	0,29	0,26	0,46	0,28	0,28	0,28	0,27	0,28	0,27	0,29	0,32
Ni	1,34	1,04	4,54	2,45	2,98	1,75	2,26	1,53	1,7	1,38	1,33	1,58	1,84
Cu	8,04	11,56	9,21	11,24	15,92	7,44	7,6	7,63	8,06	7,65	8,14	8,05	9,13
Zn	45,0	65,9	38,3	37,1	37	45,1	44,1	45,0	43,8	47,9	51,1	45,0	43,7
Ga	0,13	0,12	0,057	0,08	0,088	0,12	0,11	0,13	0,12	0,13	0,13	0,13	0,12
As	0,32	0,25	0,23	0,59	0,12	0,29	0,28	0,33	0,37	0,29	0,28	0,28	0,26
Se	0,35	0,43	0,62	0,45	0,001	0,41	0,45	0,39	0,41	0,39	0,4	0,34	0,28
Br	31,54	19,06	60,69	28,92	62,88	34,22	38,56	31,06	30,67	30,09	28,23	34,44	39,11
Rb	10,84	9,19	36,93	26,29	25,96	13,44	17,35	12,38	14,69	10,67	10,42	12,34	14,61
Sr	15,13	9,2	8,7	5,4	20,0	14,73	13,74	14,4	12,92	14,78	13,87	15,84	16,52
Y	0,15	0,099	0,032	0,049	0,055	0,128	0,112	0,130	0,116	0,135	0,127	0,130	0,117
Zr	0,51	0,31	0,103	0,17	0,2	0,5	0,44	0,51	0,46	0,53	0,49	0,51	0,47
Nb	0,064	0,043	0,0097	0,018	0,023	0,058	0,050	0,059	0,052	0,061	0,058	0,059	0,053
Mo	3,55	5,1	0,61	3,35	2,37	3,26	2,82	3,54	3,51	3,71	3,95	3,44	3,26
Ag	0,011	0,0033	0,0065	0,0075	0,015	0,0101	0,0094	0,0102	0,0097	0,0098	0,0087	0,0109	0,0115
Cd	0,034	0,133	0,09	0,13	0,071	0,031	0,026	0,044	0,059	0,045	0,06	0,038	0,044
Sn	3,37	8,52	11,07	4,92	4,64	3,75	4,80	3,20	3,41	3,52	4,22	3,17	3,34
Sb	0,026	0,007	0,01	0,016	0,089	0,025	0,022	0,025	0,024	0,024	0,022	0,033	0,043
Cs	0,037	0,018	0,042	0,13	0,024	0,038	0,039	0,047	0,06	0,035	0,033	0,036	0,034

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Элемент Element	Содержание элемента в объектах исследования, мкг/г Element content per study object, µg/g												
	<i>M. recutita</i>	<i>M. suaveolens</i>	<i>L. vulgare</i>	<i>T. inodorum</i>	<i>P. parthenium</i>	Смесь 1 Mixture 1	Смесь 2 Mixture 2	Смесь 3 Mixture 3	Смесь 4 Mixture 4	Смесь 5 Mixture 5	Смесь 6 Mixture 6	Смесь 7 Mixture 7	Смесь 8 Mixture 8
Ba	5,98	3,53	3,22	2,41	4,58	5,9	5,48	5,82	5,27	5,93	5,56	6,04	5,83
La	0,177	0,112	0,039	0,063	0,054	0,174	0,152	0,177	0,159	0,182	0,172	0,176	0,156
Ce	0,37	0,22	0,072	0,11	0,11	0,35	0,3	0,35	0,32	0,37	0,34	0,35	0,31
Pr	0,041	0,03	0,0089	0,015	0,013	0,04	0,03	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
Nd	0,17	0,11	0,035	0,049	0,048	0,16	0,14	0,16	0,15	0,17	0,16	0,16	0,14
Sm	0,034	0,028	0,01	0,012	0,013	0,03	0,026	0,03	0,027	0,031	0,03	0,03	0,027
Eu	0,0096	0,0069	0,00052	0,002	0,0019	0,009	0,0076	0,0092	0,008	0,0097	0,0093	0,0092	0,008
Gd	0,041	0,024	0,0058	0,013	0,011	0,035	0,03	0,036	0,032	0,037	0,034	0,036	0,031
Tb	0,0058	0,0034	0,0013	0,002	0,0018	0,0055	0,0048	0,0056	0,005	0,0057	0,0053	0,0055	0,0049
Dy	0,031	0,0202	0,0071	0,0086	0,008	0,026	0,023	0,026	0,023	0,027	0,026	0,026	0,023
Ho	0,0061	0,0043	0,0012	0,0025	0,0021	0,0052	0,0045	0,0054	0,0049	0,0055	0,0053	0,0053	0,0048
Er	0,012	0,0097	0,0017	0,0039	0,0056	0,011	0,009	0,011	0,01	0,011	0,011	0,011	0,01
Tu	0,0028	0,0016	0,00064	0,00117	0,00053	0,0024	0,0021	0,0025	0,0022	0,0025	0,0023	0,0024	0,0021
Yb	0,015	0,01	0,0018	0,003	0,0051	0,015	0,013	0,015	0,013	0,016	0,015	0,016	0,014
Lu	0,0028	0,0013	0,00043	0,00075	0,00068	0,0027	0,0023	0,0027	0,0024	0,0027	0,0025	0,0027	0,0023
Ta	0,0039	0,0028	0,0005	0,0013	0,00085	0,0034	0,003	0,0035	0,0032	0,0037	0,0035	0,0035	0,0030
W	0,0072	0,008	0,0021	0,0024	0,0019	0,007	0,006	0,007	0,006	0,008	0,008	0,007	0,006
Hg	0,0032	0,011	0,012	0,0022	0,0035	0,0038	0,0051	0,0027	0,0022	0,0036	0,0047	0,003	0,003
Tl	0,0024	0,002	0,00073	0,0017	0,0028	0,0024	0,0021	0,0025	0,0024	0,0025	0,0024	0,0026	0,0027
Pb	0,29	0,19	0,076	0,093	0,11	0,275	0,242	0,277	0,246	0,286	0,27	0,278	0,25
Bi	0,0044	0,0032	0,0028	0,011	0,0031	0,004	0,0034	0,0051	0,0061	0,004	0,0034	0,0043	0,0042
Th	0,051	0,027	0,0096	0,017	0,015	0,044	0,038	0,045	0,04	0,046	0,042	0,045	0,04
U	0,012	0,0076	0,0025	0,0036	0,006	0,0105	0,0091	0,0106	0,0094	0,011	0,0104	0,0108	0,01

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. смесь 1 – 90% *Matricaria recutita* + 10% *Leucanthemum vulgare*; смесь 2 – 75% *M. recutita* + 25% *L. vulgare*; смесь 3 – 90% *M. recutita* + 10% *Tripleurospermum inodorum*; смесь 4 – 75% *M. recutita* + 25% *T. inodorum*; смесь 5 – 90% *M. recutita* + 10% *M. suaveolens*; смесь 6 – 75% *M. recutita* + 25% *M. suaveolens*; смесь 7 – 90% *M. recutita* + 10% *Pyrethrum parthenium*; смесь 8 – 75% *M. recutita* + 25% *P. parthenium*.

Note. Mixture 1: 90% *Matricaria recutita* + 10% *Leucanthemum vulgare*; Mixture 2: 75% *M. recutita* + 25% *L. vulgare*; Mixture 3: 90% *M. recutita* + 10% *Tripleurospermum inodorum*; Mixture 4: 75% *M. recutita* + 25% *T. inodorum*; Mixture 5: 90% *M. recutita* + 10% *M. suaveolens*; Mixture 6: 75% *M. recutita* + 25% *M. suaveolens*; Mixture 7: 90% *M. recutita* + 10% *Pyrethrum parthenium*; Mixture 8: 75% *M. recutita* + 25% *P. parthenium*.

объединивших синглтоны 2-4-8 и 1-3-5-6-7, принятый порог статистической значимости не был превышен ($p=0,9^6$).

В полученном распределении кластеров попадание образца 6 в кластер с образцами 1, 3, 5, 7 пока не находит своего объяснения и требует

⁶ В случае, когда синглетон характеризуется достоверной вероятностью $p=0,95$, а критерий несходства в виде индивидуальной изменчивости содержания имеет $p=0,95$, то общая достоверная вероятность их совместного применения будет равна произведению достоверных вероятностей $0,95 \times 0,95 = 0,9025$.

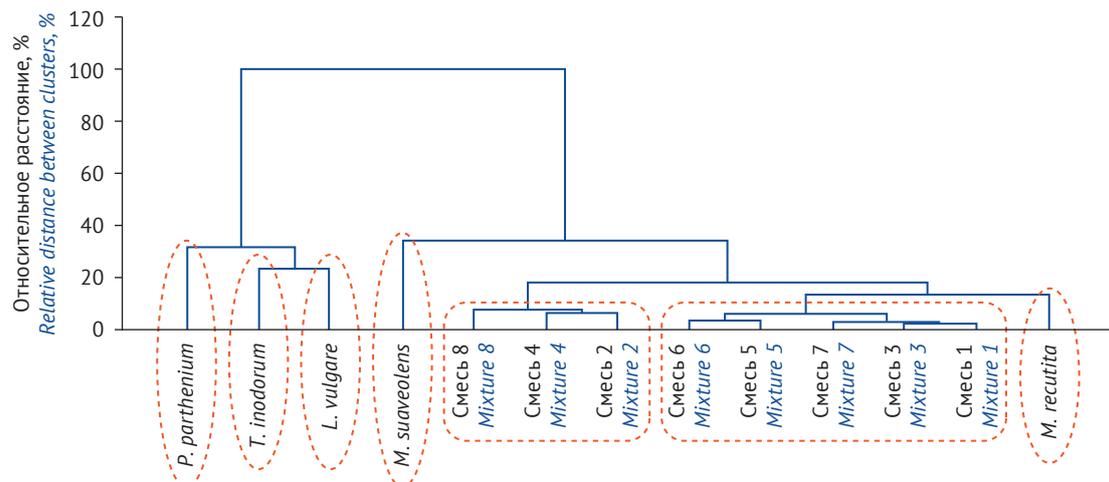


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Иерархическое дерево кластеризации содержания микроэлементов в растениях семейства сложноцветных

Fig. 1. Hierarchical cluster tree for the content of trace elements in Compositae spp.

дальнейшего изучения. В целом анализ иерархического дерева позволил показать, что наиболее близки по микроэлементному статусу ромашка аптечная и пахучая, и это коррелирует с их таксономией. Смеси же, что вполне естественно, занимают промежуточные кластеры между ромашками (преобладающий вклад в их состав вносит ромашка аптечная). Все примесные виды растений и смеси с содержанием 10% и более примесей только по критерию несходства значительно отличаются от кластера микроэлементного состава ромашки аптечной, при этом сама кластерная группа не может рассматриваться как статистически значимый объект по результатам кластерного анализа.

Таким образом, необходима дальнейшая стандартизация метода кластерного анализа микроэлементного состава ЛРС «Ромашки аптечной цветки» для решения вопроса о возможности его использования как потенциального инструмента

для анализа сложных смесей растительного происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Построенное на примере растений семейства сложноцветных и их смесей иерархическое дерево кластеризации по 56 микроэлементам позволило определить сходство микроэлементного состава близкородственных видов *Matricaria recutita* и *Matricaria suaveolens*. Предложенный метод позволяет выявить присутствие примесных видов растений при их содержании в смеси более 10%.

Показана потенциальная возможность использования метода иерархической кластеризации содержания микроэлементов в биологической матрице для анализа сложных систем, и в том числе смесей растений.

При дальнейшей стандартизации метода данный подход может быть использован в качестве дополнительного критерия комплексной оценки качества лекарственного растительного сырья.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самылина ИА, Баландина ИА. Пути использования лекарственного растительного сырья и его стандартизация. *Фармация*. 2004;52(2):39–41. Samylina IA, Balandina IA. Ways of the use of medicinal plant raw materials and its standardization. *Pharmacy*. 2004;52(2):39–41 (In Russ.).
- Стоянова ЯВ, Стреляева АВ, Кузнецов РМ, Стреляев НД, Боброва ЕИ. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья травы пижмы обыкновенной и недопустимой примеси к сырью растений рода лютик. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2023;22(2):215–22. Stoyanova YV, Strelyayeva AV, Kuznetsov RM, Strelyayev ND, Bobrova EI. Pharmacognostic study of herb of *Tanacetum vulgare* L. Medicinal plant raw materials and unacceptable admixture of the genus *Ranunculus* plants raw materials. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2023;22(2):215–22 (In Russ.). EDN: PWKQWQ
- Sakharkar P. Lead poisoning due to herbal medications. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(4):500–1. <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0678-x>
- Singh O, Khanam Z, Misra N, Srivastava MK. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacogn Rev*. 2011;5(9):82–95. <https://doi.org/10.4103%2F0973-7847.79103>
- Niu F-J, Li K-W, Wang Y-Y, Wang J, Zhou C-Z, Gao L-N. Chamomile: a review of its traditional uses, chemical

- constituents, pharmacological activities and quality control studies. *Molecules*. 2023;28(1):133. <https://doi.org/10.3390/molecules28010133>
6. Сафонова НВ, Трофимова ЕО. Обзор российского рынка растительных препаратов. *Ремедиум*. 2021;(3):11–22. Safonova NV, Trofimova EO. Overview of the Russian market of herbal products. *Remedium*. 2021;(3):11–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2021-3-11-22>
 7. Saeedi M, Khanavi M, Shahsavari K, Manayi A. *Matricaria chamomilla*: an updated review on biological activities of the plant and constituents. *Res J Pharmacogn*. 2024;11(1):109–36. <https://doi.org/10.22127/RJP.2023.404256.2145>
 8. Красноборов ИМ, ред. *Флора Сибири. Т. 13: Asteraceae (Compositae)*. Новосибирск: Наука; 1997. Krasnoborov IM. *Flora of Siberia. Vol. 13: Asteraceae (Compositae)*. Novosibirsk: Nauka; 1997 (In Russ.). EDN: [VTAFNV](#)
 9. Коновалова ДС. Анатомическое изучение пиретрума девичьего. *Фармация*. 2007;(6):19–20. Konovalova DS. Examining the anatomic structure of *Pyrethrum parthenium*. *Pharmacy*. 2007;(6):19–20 (In Russ.). EDN: [KXHIND](#)
 10. Raal A, Kaur H, Orav A, Arak E, Kailas T, Müürisepp M. Content and composition of essential oils in some *Asteraceae* species. *Proc Est Acad Sci*. 2011;60(1):55–63. <https://doi.org/10.3176/proc.2011.1.06>
 11. Lopes D, Kolodziejczyk PP. Essential oil composition of pineapple-weed (*Matricaria discoidea* DC.) grown in Canada. *J Essent Oil-Bear Plants*. 2005;8(2):178–82. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2005.10643440>
 12. Orav A, Sepp J, Kailas T, Müürisepp M, Arak E, Raal A. Composition of essential oil of aerial parts of *Chamomilla suaveolens* from Estonia. *Nat Prod Commun*. 2010;5(1):133–6. <https://doi.org/10.1177/1934578X1000500131>
 13. Ткачев АВ, Прокушева ДЛ, Домрачев ДВ. *Дикорастущие эфирномасличные растения Южной Сибири*. Новосибирск: Офсет-ТМ; 2017. Tkachev AV, Prokusheva DL, Domrachev DV. *Wild growing aromatic plants of the Southern Siberia*. Novosibirsk: Off-set-TM; 2017 (In Russ.). EDN: [WSPEHJ](#)
 14. Mirjalili M, Salehi P, Sonboli A, Vala M. Essential oil composition of feverfew (*Tanacetum parthenium*) in wild and cultivated populations from Iran. *Chem Nat Compd*. 2007;43:218–20. <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0085-2>
 15. Mojab F, Tabatabai SA, Hasanali N-B, Fahima G. Essential oil of the root of *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz. Bip. (*Asteraceae*) from Iran. *Iran J Pharm Res*. 2007;6(4):291–5. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2010.735>
 16. Mohammadhosseini M, Jeszka-Skowron M. A systematic review on the ethnobotany, essential oils, bioactive compounds, and biological activities of *Tanacetum* species. *Trends Phytochem Res*. 2023;7(1):1–29. <https://doi.org/10.30495/tpr.2023.700612>
 17. Морозов СВ, Ткачева НИ, Ткачев АВ. Проблемы комплексного химического профилирования лекарственных растений. *Химия растительного сырья*. 2018;(4):5–28. Morozov SV, Tkacheva NI, Tkachev AV. Problems of comprehensive chemical profiling of medicinal plants. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2018;(4):5–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2018044003>
 18. Ткачев АВ. Проблемы качественного и количественного анализа летучих веществ растений. *Химия растительного сырья*. 2017;(3):5–37. Tkachev AV. Problems of qualitative and quantitative analysis of plant volatiles. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2017;(3):5–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.2017032712>
 19. Круглов ДС. Прогностическая применимость микроэлементного профиля растений для задач систематики. В кн.: *Ботаника в современном мире*. Махачкала: АЛЕФ; 2018. С. 58–60. Kruglov DS. Prognostic applicability of a trace-element profile of plants for goals of taxonomy. In: *Botany in modern world*. Makhachkala: ALEF; 2018. P. 58–60 (In Russ.). EDN: [WNFKID](#)
 20. Круглов ДС, Прокушева ДЛ, Величко ВВ. Микроэлементный статус растения в стандартизации лекарственного растительного сырья. *Фармация*. 2023;(6):12–8. Kruglov DS, Prokusheva DL, Velichko VV. Trace element status of plant for standardizing of herb raw material. *Pharmacy*. 2023;(6):12–8 (In Russ.). EDN: [KZVXOM](#)
 21. Kruglov DS, Kruglova MY, Olenikov DN. Correlation between the microelement profile and essential oil composition of plants from the *Filipendula* genus. *Russ J Bioorg Chem*. 2020;46:1378–84. <https://doi.org/10.1134/S1068162020070055>
 22. Круглов ДС. Применение метода многофакторной кластеризации для анализа микроэлементного состава растений. *Вестник Пермской государственной фармацевтической академии*. 2022;(специальный выпуск):53–7. Kruglov DS. Application of the multifactor clustering method to analyze the microelement composition of plants. *Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy*. 2022;(special issue):53–7 (In Russ.). EDN: [UAUPPX](#)
 23. Круглов Д.С. Исключение влияния экзогенного загрязнения на микроэлементный состав лекарственных растений. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):698–707. Kruglov D.S. Elimination of exogenous pollution influence on the microelement composition of medicinal plants. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):698–707 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-617>
 24. Hartigan JF. *Clustering algorithms*. New York: John Wiley & Sons; 1975.
 25. Murtagh F, Legendre P. Ward's hierarchical clustering method: Which algorithms implement Ward's criterion? *J Classif*. 2014;31:274–95. <https://doi.org/10.1007/s00357-014-9161-z>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Д.Л. Прокушева – концепция работы, культивирование, сбор и сушка сырья, написание разделов рукописи «Введение» и «Заключение»; Д.С. Круглов – разработка методики пробоподготовки сырья для микроэлементного анализа, анализ данных, написание разделов рукописи «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение»; В.В. Величко –

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Darya L. Prokusheva conceptualised the study; cultivated, collected, and dried herbal drugs; and drafted the Introduction and Conclusion sections. Dmitriy S. Kruglov developed the sample preparation procedure for trace element analysis, analysed data, and drafted the Materials and Methods section and the Discussion section. Victoria V. Velichko edited

редактирование и переработка текста рукописи, написание резюме, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу Химико-аналитического центра «Плазма» (г. Томск) и его директору Н.В. Федюниной за помощь в проведении настоящей работы.

and revised the manuscript, drafted the abstract, and approved the final version of the manuscript for publication.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the staff of the Chemical-Analytical Center "Plasma" (Tomsk) and its director N.V. Fedyunina for assistance in carrying out this work.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Прокушева Дарья Леонидовна, канд. фарм. наук, доцент / **Darya L. Prokusheva**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0480-2311>

Круглов Дмитрий Семенович, канд. техн. наук, доцент / **Dmitriy S. Kruglov**, Cand. Sci. (Techn.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-7901>

Величко Виктория Владимировна, канд. фарм. наук, доцент / **Victoria V. Velichko**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9224-9350>

Поступила 22.03.2024

После доработки 10.07.2024

Принята к публикации 21.08.2024

Online first 03.10.2024

Received 22 March 2024

Revised 10 July 2024

Accepted 21 August 2024

Online first 3 October 2024